Beiträge zur Kenntnis des Taxins

Auszug der
INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der Doktorwürde
verfaßt und der
Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von
HANS BÖDDEKER
aus
Duisburg
1957

Zentral-Verlag für Dissertationen Triltsch Düsseldorf

Beiträge zur Kenntnis des Taxins.

Auszug der

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur

Erlangung der Doktorwürde

verfaßt und der

Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität zu Würzburg

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

vorgelegt von

Hans Böddeker

aus

Duisburg

1957

Vorliegende Arbeit wurde im Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg in der Zeit vom 10. Mai 1954 bis zum 25. September 1957 von mir ausgeführt und zusammengestellt.

Herrn Privatdozent Dr. E. G r a f , Leiter der Arbeit, bin ich für zahlreiche Ratschläge und Anregungen zu großem Dank verpflichtet. Herrn Prof. Dr. R. D i e t z e l danke ich für sein wohlwollendes Verständnis.

Tag der mündl. Prüfung:

Tag der Promotion: 28. 8. 58

Die Synthese der Winterstein'schen Säure.

Bei den Versuchen zur Konstitutionsklärung des Taxins, des amorphen, chemisch äußerst labilen Eibengiftes, gelang es bisher nur E. Winterstein und A. Guyer[18] ein größeres Alkaloidbruchstück zu fassen: Sie erhielten nach schwefelsaurer Hydrolyse des Taxins das Hydrochlorid einer Substanz, die sie auf Grund von Abbaureaktionen als ß-Dimethylaminohydrozimtsäure (N,N-Dimethyl-ß-phenyl-ß-alanin) ansprachen. Die Synthese dieses Körpers gelang ihnen nicht.

E. Graf[11] erkannte später in der ß-Dimethylaminohydrozimtsäure eine wichtige Schlüsselsubstanz des Taxins: Durch quantitative Bestimmung der hieraus erhältlichen Spaltstücke Dimethylamin und Zimtsäure wies er nach, daß das von allen Autoren für einheitlich gehaltene Taxin ein Gemisch verschiedener Stoffe sein muß, weil aus ihm nur 60 - 61 % der berechneten Menge Dimethylamin und Zimtsäure erhalten wurden, wenn man die seit 1890 immer wieder gefundene Summenformel des Taxins $C_{37}H_{51}O_{10}N$ der Berechnung zu Grunde legte.

Die scheinbar naheliegende Darstellung der ß-Dimethylaminohydrozimtsäure aus einer ß-halogenierten Hydrozimtsäure ist nicht durchführbar, weil bei der Umsetzung mit Dimethylamin nur ungesättigte Körper wie Zimtsäure und Styrol entstehen.[7] [16] Es wurde daher versucht, eine ß-Aminohydrozimtsäure am Stickstoff analog Leuckart - Wallach[13] zu methylieren. Diese Methylierung von Aminen mittels Formaldehyd und Ameisensäure, die zuerst von Clarke[5] und Mitarbeitern auch bei Aminosäuren versucht wurde, hier aber nur bei rein aliphatischen Körpern eindeutig verlief, lieferte unter schonenden Bedingungen die ß-Dimethylaminohydrozimtsäure in Ausbeuten von mehr als 80 % d. Th. Ausgangsstoffe waren das ß-Phenyl-ß-alanin und das aus Benzalmethylamin und Malonsäure erhältliche N-Methyl-ß-phenyl-ß-alanin. Die synthetisch erhaltenen Dimethylaminosäurehydrochloride stimmten in allen

Eigenschaften mit einem aus Taxin erhaltenen Produkt überein. (Fp.: 174-176°)

Das freie N,N-Dimethyl-ß-phenyl-ß-alanin, das E. Winterstein[18] wegen der angeblich außerordentlich großen Hygroskopizität nicht isolieren konnte, wurde aus dem Hydrochlorid mit Hilfe von Silberoxyd als definierter Körper erhalten. Fp.: 126,5° (korr.). Aus Taxin gewonnene freie Dimethylaminosäure war mit dem Syntheseprodukt identisch. Außerdem wurden noch Hydrobromid, Goldsalz, Äthyl- und Isopropylester der ß-Dimethylaminohydrozimtsäure hergestellt.

Aktivierung des ß-Phenyl-ß-alanins und seiner N-Methylderivate.

Ebenso wie E. Winterstein[18] hatten wir aus Taxin nur optisch inaktives N,N-Dimethyl-ß-phenyl-ß-alanin (bzw. dessen Hydrochlorid) erhalten. Es interessierte jedoch die optische Aktivität der natürlichen Säure und ihr Anteil an der Gesamtdrehung des Taxins B, $[\alpha]_D^{20}$: + 119° (in Chloroform). Zudem sollte untersucht werden, ob die Steigerung der Rechtsdrehung bei N-freien Hydrolyseprodukten des Rohtaxins (bis $[\alpha]_D^{20}$: + 190° [11]) mit der Aktivität der Tertiär-ß-Aminosäure zusammenhing.

Die synthetische Säure ließ sich nicht durch Salzbildung mit optisch aktiven Säuren oder Basen in trennbare, kristalline Diastereomerengemische überführen, da infolge innerer Absättigung die Acidität wie die Basizität zu gering ist. Auch läßt sich hier die Acidität nicht wie bei Primär- oder Sekundär-Aminosäuren durch Acylieren der Aminogruppe ,noch auch die Basizität der Dimethylaminogruppe durch Verschließen der Carboxylgruppe ausreichend erhöhen. Die basische Dissoziationskonstante des Äthylesters der ß-Dimethylaminohydrozimtsäure erreichte mit $4,5 \times 10^{-7}$ bei weitem nicht diejenige der entsprechenden N-Monomethyl- ($1,3 \times 10^{-6}$) und nicht methylierten Vorstufe ($2,0 \times 10^{-6}$). Infolgedessen gab der Äthylester der ß-Dimethylaminosäure weder mit d-Weinsäure noch mit d-(-)Chinasäure, (+)-Campersäure, α-Nitro-d-Campher, Dibenzoyl-d-weinsäure oder d-Campher-ß-sulfonsäure feste, durch

fraktionierte Kristallisation aktivierbare Salze. Nachdem auch die beim Phenylalanin mögliche biochemische Spaltung der Säure mit Hefe[8] oder des Äthyl- oder Isopropylesters durch Pankreasferment[3) 4) 17)] keine Aktivierung ergab, wurden zunächst die optisch aktiven ß-Dimethylaminohydrozimtsäuren durch asymmetrische Synthese dargestellt. Daneben untersuchten wir die Möglichkeiten zur Antipodentrennung des ß-Phenyl-ß-alanins bzw. seines N-Methylderivates über die Äthylester. Bei ersterem war die Trennung auch nach der klassischen Methode (N-Formylierung, Salzbildung mit Alkaloiden, Verseifung) ohne weiteres möglich und der Äthylester des N-Methyl-ß-phenyl-ß-alanins ließ sich mittels d-(+)-Weinsäure in ein gut kristallisierendes (-)Bitartrat und ein öliges (+)Bitartrat trennen. Der ß-Phenyl-ß-alaninäthylester ließ sich ebenfalls als d-Bitartrat gut kristallisieren. Hier waren die Diastereomeren durch Dekantieren trennbar. Aus den so erhaltenen aktiven Vorstufen wurden durch die oben erwähnte Wallach'sche Methylierung die aktiven ß-Dimethylaminohydrozimtsäuren erhalten.

Eine Trennung von tertiären Aminosäuren in ihre Antipoden wurde bisher nicht beschrieben. Wir erreichten die direkte Racematspaltung der dimethylierten Säure durch eine auch für andere Tertiär-Aminosäuren geeignet scheinende Methode: Die Veresterung mit (+)Octanol-(2) führte zu einem Diastereomerengemisch, das zwar ölig war (wie auch der (-)Menthylester), sich aber als Hydrochlorid aus Azeton gut fraktioniert kristallisieren und aktivieren ließ.

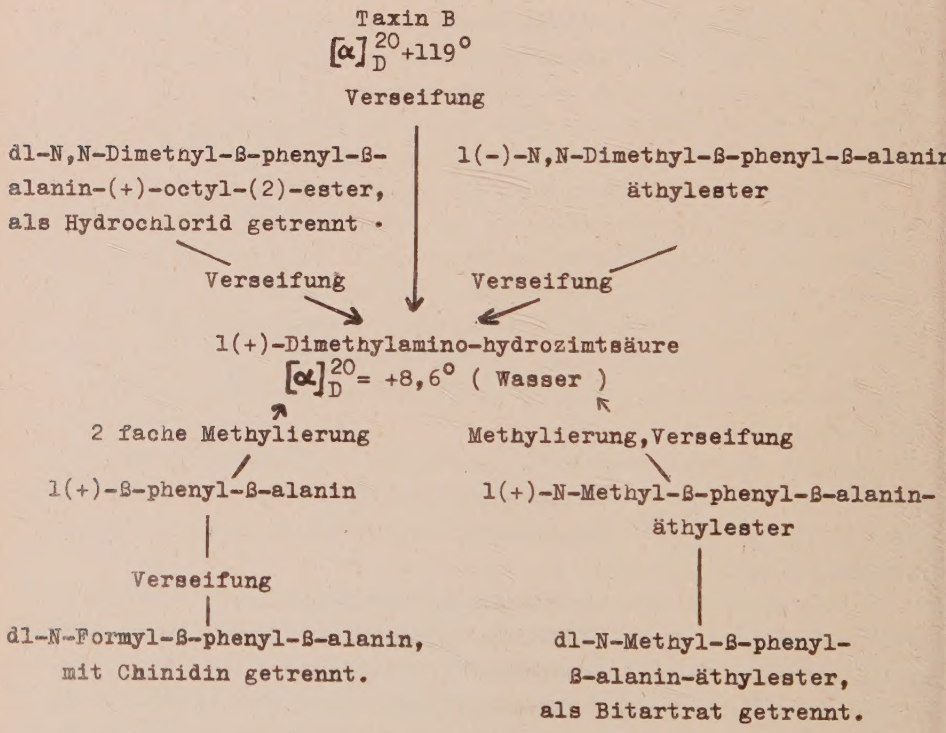
Schließlich gelang auch eine schonende Hydrolyse von Taxin B, bei der im Gegensatz zur schwefelsauren Hydrolyse des Gesamttaxins nach E. Winterstein[18)] die optisch aktive ß-Dimethylaminohydrozimtsäure erhalten wurde.

Die natürliche, im Taxin B enthaltene Säure ist rechtsdrehend: $[\alpha]_D^{20}$: + 8,6° (in Wasser). Ihr Hydrochlorid dreht in absolutem Methanol $[\alpha]_D^{20}$: + 9,4°. Ihre Ester dagegen drehen, soweit untersucht, nach links. Auch in Lösung zeigen die Ester Linksdrehung, die durch Salzbildung stark zurückgeht, ebenso wie diejenige der Ester des ß-Phenyl-ß-alanins und seines N-Monomethylderivates.

Die Linksdrehung der Ester der rechtsdrehenden Dimethylaminosäure erklärte auch die Zunahme der Rechtsdrehung gelagerter oder

hydrolysierter B-Taxine: Durch Abspaltung von Dimethylamin geht das Asymmetriezentrum in der Säurekomponente verloren, welches Linksdrehung verursacht hatte. Der so entstehende Zimtsäureester muß daher stärker rechts drehen.

In der folgenden Übersicht sind die einzelnen Wege, die zu der " natürlichen " rechtsdrehenden ß-Dimethylaminohydrozimtsäure führten , zusammengestellt. Bezüglich der jeweiligen Antipoden und der sonstigen Derivate darf auf den Versuchsteil verwiesen werden.

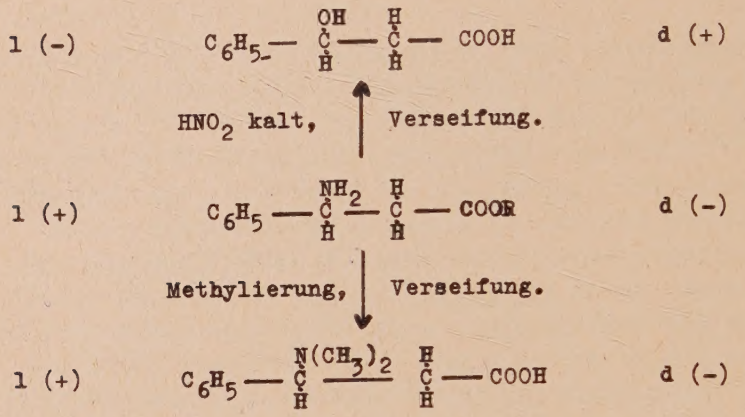


Zur Konfiguration der natürlichen ß-Dimethylaminohydrozimtsäure.

Die Konfiguration der im Taxin enthaltenen Säure ist aufklärbar durch Feststellung der konfigurativen Zusammengehörigkeit mit den optisch aktiven ß-Phenyl-ß-oxy-propionsäuren. Bei diesen ist bewiesen[2) 6)], daß die linksdrehende Form zur l-Reihe, die rechtsdrehende zur d-Reihe gehört. Bei der Darstellung der Oxysäuren aus den aktiven ß-Phenyl-ß-alaninen durch Einwirkung kalter salpetriger Säure, wobei erfahrungsgemäß keine Waldensche Umkehrung erfolgt, hatte E. Fischer[10)] trotz weitgehender Racemisierung aus der verbleibenden Restaktivität noch sicher feststellen können, daß (+)-ß-Phenyl-ß-alanin die (-)-Oxysäure ergibt und umgekehrt. Gleichsinnig verhielten sich die Drehungen der Äthylester.

Zur Festlegung der Konfiguration sekundärer und tertiärer Aminosäuren ging E. Fischer den Weg der Methylierung konfigurativ bekannter primärer Säuren[9)], und zwar methylierte er die p-Toluolsulfaminosäuren mit Jodmethyl und spaltete dann den Acylrest wieder ab. Dabei sei trotz evtl. Änderung des Drehungssinnes eine Konfigurationsänderung nicht anzunehmen. Bei unserer Methylierung nach Wallach läuft nun ebenso wie bei E. Fischer die Reaktion zwar in unmittelbarer Nähe des Asymmetriezentrums ab, berührt aber dieses nicht direkt. Infolgedessen erscheint uns die Zuordnung der Methylierungsprodukte ebenfalls beweisend. Daß bei der N-Methylierung im ameisensauren Milieu bei nur 65°C und ohne die Notwendigkeit eines Alkalisierens tatsächlich keine Konfigurationsänderung eintritt, zeigt darüber hinaus die Tatsache, daß wir den optisch aktiven (-)-Dimethylaminohydrozimtsäureester einerseits aus dem (+)-Monomethylaminosäureester durch N-Methylierung und andererseits aus der (+)-Dimethylaminosäure durch Veresterung erhielten.

Die daraus hervorgehende Zusammenhörigkeit der Oxy-, Amino- und Dimethylaminosäuren zeigt die folgende Formelübersicht.



Beitrag zur Konstitution der Taxine A und B.

Die Ergebnisse der analytischen Verseifung des Taxins veranlaßten E. Graf[11] zu Trennversuchen mit dem bisher für einheitlich gehaltenen amorphen Eibenalkaloid.

Bei einer Verteilungschromatographie an Silikagel wurde der erste kristalline Anteil, das Taxin A, gewonnen: $C_{39}H_{49}O_{10}N$, Mol.Gew.: 643,5. Taxin A enthielt 3 Azetyl-, 1 Lacton- und 1 cyclisch gebundene $N-CH_3$-Gruppe und machte etwa 1% des Rohtaxins aus.

Ein weiteres bei der Verteilungschromatographie angefallenes Alkaloid schien rein zu sein, konnte aber nicht kristallisiert werden. Es wurde Taxin B genannt und war zu etwa 30% im Rohtaxin enthalten. Am Aufbau dieses Alkaloids war die ß-Dimethylaminohydrozimtsäure beteiligt, wie die analytische Verseifung ergab. Außerdem besaß es eine Azetylgruppe. Soviel war zu Beginn der

vorliegenden Untersuchungen bekannt.

Da die chromatographische Gewinnung der Taxine A und B zu langwierig und zu kostspielig war, wurde eine neue Gewinnungsmethode durch Schütteltrichterverteilung von Rohtaxin zwischen Chloroform und wässeriger Pufferlösung (p_H 5,2) entwickelt. Auf diese Art ließen sich die Taxine A und B rationell und kurzfristig gewinnen.

Das amorphe Taxin B konnte mittels Azetanhydrid und Pyridin bei Zimmertemperatur azetyliert werden. Das Azetylderivat kristallisierte aus Äther in Nadeln. Fp.: 161,5° $[\alpha]_D^{20}$: + 120°, in Chloroform. Besser noch kristallisierte das Hydrochlorid des azetylierten Taxins B: Prismen aus absolutem Alkohol, Fp.: 171°. Die gravimetrische Chlorbestimmung mit dem Azetyltaxin B - Hydrochlorid zeigte das Äquivalentgewicht (= Mol.Gew.) der Base zu 713,9 an, seine Verbrennung ließ auf die Summenformel $C_{39}H_{55}O_{11}N$ Mol.Gew. 713,85 für Azetyltaxin B schließen. Bei der analytischen Verseifung des Azetylderivates wurden 3 Azetylgruppen gefunden. Es lag also ein Diazetyltaxin B vor (das genuine Alkaloid enthält eine Azetylgruppe). Das Nitrat des Diazetyltaxins B zeichnete sich durch Schwerlöslichkeit in Wasser und Alkohol aus: Rechtwinkelige Blättchen aus Wasser, Fp.: 141,5°.

Schließlich gelang es auch, das Nitrat des genuinen Taxins B aus Alkohol zu kristallisieren: Rechtwinkelige Blättchen, Fp.: 189 - 191° (korr.). Aus kristallinem Nitrat schonend freigesetztes Taxin B konnte jedoch aus verschiedenen Lösungsmitteln nicht kristallisiert werden. Fp.des amorphen Alkaloids: 113°, $[\alpha]_D^{20}$: + 120° (Chloroform). Verbrennung und Äquivalentgewichtsbestimmung führten zu der Formel $C_{35}H_{51}O_9N$ (Mol.Gew. 629,78) für Taxin B.

Bei der Zerewitinoff-Bestimmung wurden für Taxin B in Anisol wie in Pyridin 3 aktive H-Atome gefunden. Im Diazetyltaxin B, in dem nur noch ein aktives H-Atom nachzuweisen sein dürfte, fanden wir in Anisol etwa 2, in Pyridin fast 3, was vielleicht auf enolisierbare Ketogruppen hinweist.

Mit Palladiumkohle war Taxin B in Methanol nicht zu hydrieren. Mit Platin / Eisessig nahm es dagegen 1 Mol H_2 verhältnismäßig

schnell und schon bei Zimmertemperatur auf, weitere 5 Mole H_2 erst bei 60-70°. Danach war der H_2-Verbrauch nur noch gering, er kam aber nicht ganz zum Stillstand. Das mit 1 Mol H_2 hydrierte Taxin B besaß folgende Eigenschaften: Base amorph, Fp.wie Taxin B, $[\alpha]_D^{20}$: + 129° (Chloroform). Das Nitrat der hydrierten Base wurde kristallin erhalten: spitze, dünne Blättchen aus Alkohol, wetzsteinförmige Kristalle aus Azeton, Fp.: 212° (korr.). Für das hydrierte Taxin B - Nitrat wurde als Summenformel $C_{33}H_{51}O_8N \cdot HNO_3$ Mol.Gew. 655,52 , gefunden. In diesem hydrierten Taxin B konnte eine Azetylgruppe nicht mehr nachgewiesen werden, es war also ein Desazetyl - Dihydrotaxin B entstanden. Auch bei anderen Versuchen erwies sich die Azetylgruppe des Taxins B als sehr labil.

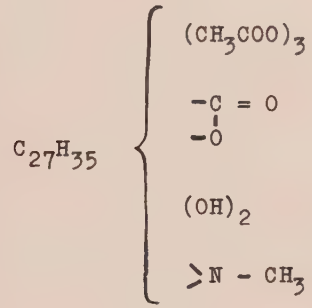
Die Hydrierung eines azetylfreien Taxins B verlief wie die des genuinen Alkaloids, im Hydrierungsprodukt wurden 4 aktive H-Atome gefunden.

Für Taxin B ist nunmehr folgende Partialformel aufzustellen:

$$C_{22}H_{31}O_2 \left\{ \begin{array}{l} CH_3COO \\ C_6H_5 \cdot \underset{\displaystyle N(CH_3)_2}{\overset{\displaystyle |}{C}}H \cdot CH_2 \cdot COO \\ (OH)_3 \end{array} \right.$$

Die Bestimmung des aktiven Wasserstoffs ließ im Taxin A zwei OH-Gruppen als sicher gelten. Bei Zimmertemperatur war Taxin A mit Platin / Eisessig nicht zu hydrieren. Bei 75° wurden dagegen schnell 4,25 Mol H_2 aufgenommen, worauf die Hydrierung zum Stillstand kam. Aus den Hydrierungsprodukten wurde ein kristalliner, N-freier Neutralstoff isoliert, der sich weder in verdünnter Salzsäure, noch in heißer Lauge löste: rosettenförmig angeordnete Platten aus Äther, Fp.: 184-186° (korr.). Verbrennung und Molekulargewichtsbestimmung sprachen für $C_{21}H_{32}O_7$

Mol.Gew. 396,27. Die Zerewitinoff-Bestimmung zeigte 1 aktives H-Atom an. Die restlichen O-Atome gehören wahrscheinlich zu den 3 Azetylgruppen des Taxins A, da die Lactongruppe wegen der Unlöslichkeit in Lauge ausscheidet.
Für Taxin A gilt also folgende Partialformel :



Beschreibung der Versuche.

Darstellung des N,N-Dimethyl-ß-phenyl-ß-alanins.

a) aus Taxin: Nach der Vorschrift von Winterstein und Guyer[18] wurden 28 g Taxin durch 10-stündiges Erhitzen auf dem Wasserbad und anschließendes 2-stündiges Erhitzen auf freier Flamme mit 200 ml Schwefelsäure (10%) zersetzt. Das dreimal ausgeätherte Filtrat wurde mit Baryt schwach alkalisiert und erneut ausgeäthert. Nach dem Ansäuern mit Schwefelsäure (5%) wurde vom Bariumsulfat abfiltriert und das Filtrat mit Phosphorwolframsäurelösung (20%) im Überschuß versetzt. Die Fällung wurde nach dem Auswaschen mit Wasser durch Baryt zerlegt. Die vom Bariumphosphorwolframat befreite klare Lösung wurde nach dem Ansäuern mit Salzsäure bei 60° mit Hilfe eines Ventilators eingedunstet. Der braune kristalline Rückstand wurde mit abs. Alkohol aufgenommen, die Lösung vom

Bariumchlorid abfiltriert und mit Kohle entfärbt. Auf Zusatz abs. Äthers wurden 5,4 g fast farblosen Hydrochlorids erhalten. Fp. nach Umkristallisation aus wenig abs. Alkohol 174° (schnelles Erhitzen).

Chloridgehalt berechnet : 15,43%
" gefunden : 15,42% (gravimetr. als AgCl)

2 g Hydrochlorid wurden in 25 ml Alkohol (96%) gelöst und mit 2,2 g Ag_2O 5 Minuten bei Zimmertemperatur geschüttelt. Nach Zusatz von etwas Kohle wurde noch 2 Minuten geschüttelt und durch einen Porzellan-Filtertiegel A 2 gesaugt. Das von Silber- und Chlorionen freie Filtrat hinterließ nach dem Eindunsten im Vakuum eine hellbraune Kristallmasse, aus der durch zweimaliges Umkristallisieren aus wenig abs. Alkohol die freie Säure zu 65% d.Th. erhalten wurde: kurze farblose Prismen, Fp.: 126,5° (korr.), löslich in Wasser, Alkohol, Azeton, unlöslich in Äther und Chloroform.

$C_{11}H_{15}O_2N$:

Ber.:	C 68,36%	H 7,82%	O 16,57%	N 7,25%
Gef.:	C 68,48%	H 8,01%	O 16,42% (Diff.)	N 7,09%

b) aus N-Methyl-ß-phenyl-ß-alanin: Die Ausgangssubstanz wurde nach Rodionow und Jaworskaja[15] erhalten: Feine Nadeln, Fp.: 171° nach wiederholtem Umkristallisieren aus abs. Alkohol. (Die Autoren geben Fp. 167-168° an.) 10 g ß-Monomethylaminohydrozimtsäure, 5 g Formalin (35%) und 7 g Ameisensäure (90%) - Mol-Verhältnis 1,0 : 2,2 : 5,0 - wurden auf dem Wasserbad langsam erwärmt. Bei 52° Badtemperatur setzte die Reaktion unter CO_2-Entwicklung ein. Die Lösung wurde unter häufigem Umschütteln 4 Stunden bei 60-65° gehalten, dann mit 15 ml Salzsäure (20%) versetzt, von ausgefallener Zimtsäure (etwa 2,2 g) abfiltriert und im Vakuum bei Zimmertemperatur zur Trockene gebracht. Der kristalline Rückstand wurde aus abs. Alkohol umkristallisiert. Erhalten wurden 6,8 g = 53% d.Th. Hydrochlorid des N,N-Dimethyl-ß-phenyl-ß-alanins Fp.: 174°. Bei Reaktionstemperaturen über 70° überwog die Zimtsäurebildung. Darstellung der freien Säure wie bei a).

Bei größeren Ansätzen (100 g N-Methyl-ß-phenyl-ß-alanin) stiegen die relativen Ausbeuten. Man muß jedoch darauf achten, daß die exotherm verlaufende Methylierung nicht zu stürmisch wird. Ein für weitere Verarbeitung hinreichend reines Produkt wurde durch Digerieren des rohen Hydrochlorids mit Chloroform erhalten. Gewonnen wurden so 82,7% d.Th. vom Fp. 172°.

c) aus ß-Phenyl-ß-alanin: Der Ausgangsstoff wurde nach Posner[14] hergestellt, Fp.: 230°. 10 g ß-Aminosäure, 11,5 g Formalin (35%) und 15,5 g Ameisensäure (90%) - Mol-Verhältnis 1,0 : 2,2 : 5,0 wurden auf dem Wasserbad langsam erwärmt. Die bei 53° einsetzende Gasentwicklung hatte nach 4-stündiger Reaktion bei 65° nachgelassen Aufarbeitung wie unter b) lieferte 4,9 g = 35,2% d.Th. Rohprodukt, das wie oben gereinigt wurde. Misch-Fp.: 174°.

N,N-Dimethyl-ß-phenyl-ß-alaninhydrobromid: Darstellung analog der des Hydrochlorids. Kristallisation aus abs. Alkohol nach Zusatz von abs. Äther: farblose Nadeln, Fp.: 163°.
Bromidgehalt berechnet : 29,15%
" gefunden : 29,11% (gravimetr. als AgBr).

Goldsalz des N,N-Dimethyl-ß-phenyl-ß-alanins: Eine Lösung von 0,1 g Dimethylaminosäute und 1 ml Goldchloridlösung in 30 ml Wasser wurde auf dem Wasserbad vorsichtig auf 1/3 eingedunstet. Die abgeschiedenen gelben Nadeln wurden mit Wasser gewaschen. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Wasser schmolz das Goldsalz konstant bei 196° (Zers.)

N,N-Dimethyl-ß-phenyl-ß-alaninäthylester: 10 g N,N-Dimethyl-ß-phenyl-ß-alaninhydrochlorid wurden in 50 ml abs. Alkohol unter Rückfluß und Einleiten von trockenem HCl 5 Stunden gekocht. Alkohol und Salzsäure wurden im Vakuum bei Zimmertemperatur möglichst entfernt und die wässerige Lösung des Rückstandes ausgeäthert. Der mit Kaliumkarbonatlösung abgeschiedene Ester wurde mit Äther ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wurden 7 g = 72% d.Th. Äthylester erhalten.
$Kp._3$: 118-122° $Kp._{13}$: 139° d_4^{20} = 1,0163
Das Esterhydrochlorid ist durch Fällen einer absolut ätherischen

Esterlösung mit absolut ätheris[illegible] erhältlich. Es löst sich leicht in Wasser, Al[illegible]roform, nicht in Äther und nicht in Benzol. A[illegible]llisierbar. Feine Nadeln, Fp.: 192°.

Chloridgehalt berechnet : 13,76%
" gefunden : 13,75% (gravimetr. als AgCl).

N,N-Dimethyl-ß-phenyl-ß-alanin-isopropylester wurde analog dem Äthylester zu 70% d.Th. erhalten. $Kp._{13}$: 142°, Esterhydrochlorid Nadeln aus Azeton, Fp.: 180,5° (korr.)

$C_{14}H_{22}O_2NCl$:

Ber.: C 61,86% H 8,16% O 11,77% N 5,15% Cl 13,04%
Gef.: C 61,83% H 8,20% O 11,63% (Diff.) N 5,68% Cl 13,11%

ß-Phenyl-ß-alanin-isopropylester: Farbloses Öl, $Kp._{13}$: 148-149°. Esterhydrochlorid: Lange Nadeln aus Azeton, Fp.: 165° (korr.)

$C_{12}H_{18}O_2NCl$:

Ber.: C 59,13% H 7,44% N 5,75%
Gef.: C 58,76% H 7,64% N 5,75%

N-Methyl-ß-phenyl-ß-alaninhydrochlorid wurde durch Eindunsten einer salzsauren Lösung der Methylaminosäure im Vakuumexsiccator neben festem KOH erhalten. Kristalle aus abs. Alkohol, Fp.:165-166

Chloridgehalt berechnet : 16,44%
" gefunden : 16,47% (gravimetr. als AgCl)

N-Methyl-ß-phenyl-ß-alaninhydrobromid war analog dem Hydrochlorid darstellbar, umzukristallisieren aus abs. Alkohol mit abs. Äther. Fp.: 159-160°.

Bromidgehalt berechnet : 30,72%
" gefunden : 30,83% (gravimetr. als AgBr).

N-Methyl-ß-phenyl-ß-alanin-äthylester: Die Suspension aus 15 g Methylaminosäure und 70 g abs. Alkohol wurde unter Kühlung mit trockenem HCl gesättigt und 30 Min. am Rückfluß gekocht, wobei ständig HCl-Gas durch die Lösung geleitet wurde. Nach Entfernen der alkoholischen Salzsäure bei Zimmertemperatur im Vakuum wurde

aus dem in Wasser gelösten Rückstand der Ester unter Eiskühlung mit einem sehr geringen Überschuß Kaliumkarbonatlösung abgeschieden und in Äther aufgenommen. Die mit wenig Wasser gewaschene Esterlösung hinterließ nach dem Trocknen 16 g Aminosäureester = 92,2% d.Th. Bei 15 Min. Kochzeit brachte der gleiche Ansatz 91,6% d.Th. an Ester. Die Ausbeuten nahmen bei längerer Kochzeit ständig ab, bis zu 72% d.Th. nach 5 Stunden.

$Kp._{16}$: 144 - 145°, $d_4^{20} = 1{,}0284$

Das Esterhydrochlorid kristallisierte aus abs. Alkohol auf Ätherzusatz in Nadeln. Fp.: 117 - 119° nach wiederholtem Umkristallisieren.

Chloridgehalt berechnet : 14,55%
" gefunden : 14,56% (gravimetr. als AgCl).

Optisch aktives ß-Phenyl-ß-alanin wurde nach E. Fischer[10] durch Spaltung der rac. N-Formylverbindung mit Hilfe von Chinidin und Chinin erhalten. Das sirupöse Formylierungsprodukt der rac. Aminosäure wurde jedoch in Abänderung der Fischer'schen Methode mit Essigester aus wässeriger Lösung ausgeschüttelt, das N-Formyl-ß-phenyl-ß-alanin nach Waschen mit wenig Wasser, Entfärben mit Aktivkohle und Abdunsten des Lösungsmittels auf dem Wasserbad schmelzpunktrein erhalten: aus 60 g ß-Phenyl-ß-alanin 54 g (77% d.Th.) N-Formylverbindung Fp.: 128°.
Die l (+) - Aminosäure drehte in Wasser (c = 0,8) $[\alpha]_D^{20}$: + 6,8°, die d (-) - Säure $[\alpha]_D^{20}$: - 6,9°.

Optisch aktive ß-Phenyl-ß-alaninäthylester: 3,07 g des racemischen Äthylesters (erhalten durch Veresterung von rac. ß-Phenyl-ß-alanin mit abs. Alkohol und HCl-Gas) wurden zu einer Lösung von 2,381 g d (+) - Weinsäure (Mol-Verhältnis 1:1) in abs. Alkohol gegeben. Nach 2 Stunden waren 5 g Bitartrat auskristallisiert, nach Umkristallisieren aus 100 ml abs. Alkohol verblieben 4,7 g. Diese wurden in 300 ml abs. Alkohol heiß gelöst. Nach 18 Stunden hatten sich bei Zimmertemperatur derbe Kristallbrocken und dünne, glitzernde Blättchen abgeschieden. Durch wiederholtes Dekantieren wurden 1,25 g Brocken und 1,0 g Blättchen gewonnen. Erstere erga-

ben den freien (-)-Ester (in Alkohol $[\alpha]_D^{20}$: - 3,6°), letztere den freien (+)-Ester (in Alkohol $[\alpha]_D^{20}$: + 4,5°). Durch Vergleich der Drehwerte mit denen nach klassischen Verfahren gewonnener Ester berechnet sich für die durch Trennung der Bitartrate gewonnenen eine optische Reinheit von 64 bzw. 80%.

d(-)-N-Methyl-ß-phenyl-ß-alanin: 20g optisch reinen Äthylesters (linksdrehend, Darst.s.u.) wurden mit 200 ml Salzsäure (10%) 20 Min. gekocht, das erkaltete Hydrolysat ausgeäthert und im Vakuum eingedampft. Durch Trocknen über H_2SO_4 und KOH im Vak. 18,9 g amorphes, zerreibliches Hydrochlorid (94% d.Th.). Dieses wurde mit überschüssigem (210% d.Th.) Ag_2O in 95% igem Alkohol 5 Min. lang, dann nach Zusatz von etwas Aktivkohle noch 2 Min. geschüttelt. Das Filtrat (Porzellan-Filtertiegel A 2) gab weder Cl- noch Ag-Ionenreaktion. Eindampfen im Vakuum bei 20° und Trocknen des Rückstandes über H_2SO_4 im Vak. gab die freie Säure als hellgelbes Pulver, das in wenig Alkohol konzentriert gelöst und mit wenig Azeton versetzt wurde. Auf Zusatz von abs. Äther zu dieser Lösung kristallisierte alsbald die optisch aktive Säure in Platten aus. Zweimalige Umkristallisation aus kaltem abs. Methanol unter Zugabe von abs. Äther gab 9,4 g (= 60% d.Th.) d (-) -N-Methyl-ß-phenyl-ß-alanin, Fp.: unscharf bei 150°, wenig löslich in Azeton, leicht in Methanol.

Spezifische Drehungen:

in Wasser :	$[\alpha]_D^{20}$: - 19,28°	(c = 5,2)
in abs. Methanol :	$[\alpha]_D^{20}$: - 35,59°	(c = 6,7)
in 1 n Salzsäure :	$[\alpha]_D^{20}$: + 1,7°	(c = 5,2)

d(-)-N-Methyl-ß-phenyl-ß-alanin-äthylester: 55,6 g Esterracemat wurden in 100 ml abs. Alkohol gelöst und mit einer Lösung von 40,2 g d(+)-Weinsäure in 120 ml abs. Alkohol zusammengegeben. Nach Abkühlen wurden 200 ml abs. Äther zugesetzt, umgeschüttelt und die Mischung kaltgestellt. Nach 12 Stunden wurden dem Kri-

stallbrei weitere 50 ml abs. Äther zugesetzt. Nach 24 stündigem Kaltstehen wurden die Kristalle abgesaugt und mit 50 ml Alkohol-Äthergemisch (1+1) gewaschen. Nach Trocknen im Vak. 48 g kristallines Bitartrat. Dieses wurde in 640 ml abs. Alkohol heiß gelöst und kalt gestellt. Nach 24 Stunden wurde die Mischung abgesaugt. Nach Waschen der Kristalle mit 60 ml abs. Alkohol und Trocknen im Vak. bei 30° verblieben 41 g Bitartrat des (-)-Esters. Eine Probe der daraus freigesetzten Esterbase drehte in Chloroform $[\alpha]_D^{20}$: - 25,26°. Durch weiteres 4-maliges Umkristallisieren des Bitartrats in der obigen Weise ließ sich die Drehung der Esterbase in Chloroform bis auf $[\alpha]_D^{20}$: - 27,01° steigern uhd blieb dann konstant.

Spezifische Drehungen der Esterbase:

Unverdünnt im 1 dm Rohr	: α_D^{20}: - 20,69°, entspr. $[\alpha]_D^{20}$: - 20,12°	
in abs. Methanol	: $[\alpha]_D^{20}$: - 3,61°	(c=4,4)
in abs. Äther	: $[\alpha]_D^{20}$: - 30,87°	(c=8,5)
in Chloroform	: $[\alpha]_D^{20}$: - 27,01°	(c=6,7)

Hydrochlorid des (-)-Esters: Aus abs. Äther durch Fällen mit abs. ätherischer HCl. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Azeton derbe Nadeln, Fp.: 141-142°. Erweichen bei 139°. Spezifische Drehung in abs. Methanol : $[\alpha]_D^{20}$: - 1,61° (c=5,9).

l(+)-N-Methyl-ß-phenyl-ß-alaninäthylester: Aus dem in der Mutterlauge des kristallinen d(-)-N-Methyl-ß-phenyl-ß-alanin-äthylester-d(+)-bitartrats verbliebenen öligen Bitartrat des (+)-Esters wurden in gleicher Weise wie bei der Zerlegung des (-)-Esterbitartrats 84,5% d.Th. rechtsdrehender Ester erhalten. Gemäß seiner spezifischen Drehung in Chloroform ($[\alpha]_D^{20}$: + 22,66°) hatte er aber nur eine 83,9% ige optische Reinheit. Kristallisationsversuche mit (-)-Chinasäure mißlangen. Der Ester wurde zum (-)-Ester der Dimethylaminosäure methyliert und hatte als solcher eine optische Reinheit von 83,94% (bezogen auf den auch auf anderem Wege erhaltenen optisch reinen Ester). Hieraus geht die optische Reinheit des (-)-Esters des N-Methyl-ß-phenyl-ß-alanins hervor, ebenso die Tatsache, daß die schonende Methy-

lierung ohne Racemisierung verläuft.

l(+)-N,N-Dimethyl-ß-phenyl-ß-alanin.

a) aus l(+)-ß-Phenyl-ß-alanin: 5 g in Wasser rechtsdrehendes ß-Phenyl-ß-alanin $[\alpha]_D^{20}$: + 6,6° wurden mit 7,5 g 90% iger Ameisensäure und 5 g Formaldehydlösung (40%) bis zur Lösung geschüttelt und dann langsam im Wasserbad erwärmt. Nach 7 - stündiger Reaktionsdauer bei 60 - 63° wurden 75 ml Salzsäure (10%) zugegeben und die ausgefallene Zimtsäure abfiltriert. Die klare, gelbe Lösung wurde im Vak. bei 20° konzentriert und die restliche Feuchtigkeit über KOH und H_2SO_4 im Vak. weggenommen. Das gelbe Kristallpulver wurde aus 80 ml abs. Methanol durch Zusatz von 200 ml abs. Äther kristallisiert : Lange, verwachsene, farblose Nadeln, nach Waschen mit Methanol - Äther (1 + 2,5) und Trocknen im Vak. 2,6 g $[\alpha]_D^{20}$: + 9,47° (abs. Methanol, c=5,2). Fp.: 181 - 182°.
Aus der im Vak. eingeengten Mutterlauge konnten auf Ätherzusatz weitere 0,82 g Hydrochlorid mit $[\alpha]_D^{20}$: + 9,39° (abs. Methanol) gewonnen werden. Beim Umkristallisieren aus Methanol - Äther ging die Rechtsdrehung langsam zurück infolge teilweiser Veresterung.
Die freie Säure wurde erhalten:

1) mit Silberoxyd: 2 g (+)-Hydrochlorid gaben mit 2,2 g Ag_2O bei gleicher Behandlung wie beim Racemat beschrieben die freie, zunächst ölige Säure. Durch Lösen in Azeton und Zusatz von Äther wurde sie kristallin und in Azeton schwerlöslich. Zum Umkristallisieren wurde sie jeweils in wenig abs. Alkohol gelöst, der Alkohol im Vak. unter Feuchtigkeitsausschluß soweit als möglich wieder weggenommen, dann war die Säure in Azeton leicht zu lösen und kristallisierte entweder spontan oder auf Zusatz von wenig Äther in Platten aus, die zu dicken runden Büscheln verwachsen waren:
1,1 g freie Säure (65% d.Th.). Die l(+)-Dimethylaminohydrozimtsäure ist hygroskopisch.

Ihre spezifischen Drehungen betragen:

in Wasser	:	$[\alpha]_D^{20}$: + 8,6°	(c = 3,67)
in abs. Methanol	:	$[\alpha]_D^{20}$: - 3,85°	(c = 4,68)
in 1 n-Salzsäure	:	$[\alpha]_D^{20}$: + 7,7 °	(c = 4,28)
in 1 n-Natronlauge	:	$[\alpha]_D^{20}$: -17,5 °	(c = 5,00)

(Die Drehung in Lauge ist nicht exact, da sofort Dimethylaminabspaltung einsetzt.)

2) mit Natronlauge: Die Lösung von 2,67 g Hydrochlorid in 10 ml Wasser wurde mit 11,63 ml 1 n-NaOH versetzt und über H_2SO_4 im Vak. zur Trockene gebracht. Der Rückstand gab an kalten Alkohol die freie Säure ab, die aus Azeton umkristallisiert wurde. Auch die so erhaltene l(+)-Dimethylaminohydrozimtsäure drehte in Methanol links: $[\alpha]_D^{20}$: - 3,88°.

b) aus l(+)-N-Methyl-ß-phenyl-ß-alaninäthylester: Zu 83,9% optisch reiner l(+)-Ester wurde 2 1/4 Stunden bei 53° methyliert. (20 g Ester, 11,9 g Ameisensäure 100%, 9 g Formaldehyd 35%.) Der erhaltene Dimethylaminohydrozimtsäureester drehte unverdünnt $[\alpha]_D^{20}$: - 13,01°, entsprechend einer optischen Reinheit von 83,94%. Die salzsaure Verseifung lieferte eine l(+)-Dimethalaminohydrozimtsäure mit der spezifischen Drehung $[\alpha]_D^{20}$: + 7,14° (Wasser)

c) durch direkte Racematspaltung über das (+)-Octylesterhydrochlorid: d,l-Octanol-(2) wurde nach Adams[11] aus Ricinusölseife gewonnen und nach Kenyon[12] über das Brucinsalz des sauren Phthalsäureesters aktiviert.
90 g (+)-Octanol-(2) $[\alpha]_D^{20}$: + 9,8° wurden mit 30 g d,l-Dimethylaminohydrozimtsäure-hydrochlorid (Fp.: 174°) durch Sättigen mit HCl-Gas und 2 1/2 -stündiges Erhitzen im siedenden Wasserbad unter ständigem Einleiten von HCl verestert. Nach Zusatz von viel Wasser wurde erschöpfend ausgeäthert. Der freie, ölige Ester wurde isoliert und in das feste Hydrochlorid übergeführt :
21 g = 47% d.Th.

Das d,l-Dimethylaminohydrozimtsäure-(+)-octyl(-2)-esterhydrochlorid wurde in der 10 fachen Menge Azeton warm gelöst und durch abwechselndes Einengen und Abkühlenlassen fraktioniert auskristallisiert, bis 10,2 g Esterhydrochlorid erhalten waren. Diese hinterließen nach 3 maligem Umkristallisieren aus Azeton 5 g l(+)-Dimethylaminohydrozimtsäure-(+)-octyl(-2)-esterhydrochlorid (Nadeln aus Azeton, Fp.: 173° in geschlossener Kapillare). Zur Verseifung wurde mit 50 ml Salzsäure (10%) 20 Min. gekocht, das Hydrolysat ausgeäthert und bei Zimmertemperatur eingedunstet. Nach Umkristallisieren aus kaltem Methanol unter Zusatz von Äther wurde das l(+)-Dimethylaminohydrozimtsäure-hydrochlorid mit der spezifischen Drehung $[\alpha]_D^{20}$: + 9,21° (in abs. Methanol) erhalten.

d) durch Hydrolyse von Taxin B: 10 g Taxin B ($[\alpha]_D^{20}$: + 119° in Chloroform) wurden mit 100 ml Salzsäure (10%) 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Die nach dem Erkalten erschöpfend ausgeätherte, gelbe, wässerige Phase wurde bei 20° im Vakuum auf 30 ml eingeengt, die restliche Flüssigkeit in einer Schale über KOH/H_2SO_4 im Vakuum weggenommen. Der Rückstand wurde in 50 ml abs. Methanol gelöst. Auf Zusatz von 80 ml abs. Äther kristallisierten zu Büscheln verwachsene Nadeln des Hydrochlorids aus, die nach Waschen mit Methanol-Äther (1+2) und Trocknen im Vakuum bei Zimmertemperatur 1,1 g wogen. Ihre spezifische Drehung in abs. Methanol betrug $[\alpha]_D^{20}$: + 9,3°. Aus der Mutterlauge wurden weitere 1,55 g mit der spezifischen Drehung $[\alpha]_D^{20}$: + 9,54° (abs. Methanol) gewonnen. Gesamtausbeute danach 72,6% d.Th. Die mit Silberoxyd wie oben freigesetzte Säure drehte in Wasser $[\alpha]_D^{20}$: + 8,4° und schmolz bei 131°.

d(-)-Dimethylamino-ß-phenyl-ß-alanin:

a) aus d(-)-N-Methyl-ß-phenyl-ß-alanin: 8 g Ausgangssubstanz mit der spezifischen Drehung $[\alpha]_D^{20}$: - 19,28° (in Wasser) wurden wie beim Racemat schonend methyliert: 6,15 g (60% d.Th.) d(-)-Dimethylaminohydrozimtsäure-hydrochlorid. $[\alpha]_D^{20}$: des Hydrochlorids in abs. Methanol - 9,15°. Fp.: 181°.

b) aus d(-)-ß-phenyl-ß-alanin: 13,34 g Ausgangssubstanz wurden mit 20,6 g Ameisensäure (90%) und 13,5 g Formaldehyd (40%) während 7 Stunden methyliert: 8,68 g (47% d.Th.) d(-)-ß-Dimethylaminohydrozimtsäure-hydrochlorid mit der spezifischen Drehung $[\alpha]_D^{20}$: - 9,35° in abs. Methanol, Fp.: 181°.
Die nach a) und b) gewonnenen Hydrochloride ergaben mit Silberoxyd die freie d(-)-Säure mit $[\alpha]_D^{20}$: - 8,4° in Wasser.

c) durch direkte Racematspaltung des (-)-Octylesters: Die in der Mutterlauge von der Kristallisation des l-Säure-octylester-hydrochlorids verbliebenen 10,8 g Esterhydrochlorid wurden mit der 10-fachen Menge Salzsäure (10%) 30 Min. gekocht, das isolierte und getrocknete (-)-Dimethylaminosäurehydrochlorid mit der 5-fachen Menge (-)-Octanol(-2) versetzt und mittels HCl verestert.
Das Esterhydrochlorid wurde 3 mal aus Azeton umkristallisiert und dann sauer hydrolysiert. Das erhaltene Hydrochlorid der d-Dimethylaminohydrozimtsäure drehte in abs. Methanol - 8,93°, war also nicht ganz so optisch rein wie das der l-Säure.

l(-)-Dimethylaminohydrozimtsäure-äthylester: 6,4 g l(+)-Dimethylaminohydrozimtsäure-hydrochlorid $[\alpha]_D^{20}$: + 9,4° in Methanol wurden durch 1/4 stündiges Kochen mit HCl-gesättigtem Alkohol verestert: Der freie Ester (5,5 g = 89% d.Th.) zeigte die spezifischen Drehungen:

unverdünnt:	$[\alpha]_D^{18}$: - 15,5°	
in Chloroform:	$[\alpha]_D^{20}$: - 9,58°	((c = 9,0)
in abs. Äther:	$[\alpha]_D^{20}$: - 14,87°	(c = 8,1)
in abs. Methanol:	$[\alpha]_D^{20}$: - 17,11°	(c = 10,0)

Das durch Fällen aus absolut ätherischer Lösung mit abs. ätherischer HCl gewonnene Hydrochlorid kristallisierte aus Azeton in kurzen Nadelbüscheln. Fp.: 194°. Seine spezifische Drehung in abs. Methanol betrug nur $[\alpha]_D^{20}$: + 0,44°. Die aus dem Salz freigesetzte Esterbase drehte wieder $[\alpha]_D^{20}$: - 15,5° (unverdünnt). Die Verseifung des linksdrehenden Esters mit HCl (10%) ergab wieder rechts-

drehendes Säurehydrochlorid mit $[\alpha]_D^{20}$: + 9,34° (abs. Methanol).

d(+)-Dimethylaminohydrozimtsäure-äthylester: 7,47 g (-)-Säurehydrochlorid ergaben in gleicher Weise wie vorher 6,5 g (90,3% d.Th.) rechtsdrehenden Äthylester $[\alpha]_D^{21}$: + 15,25° (unverdünnt). Die Verseifung lieferte 78% d.Th. d(-)-Dimethylaminohydrozimtsäurehydrochlorid mit der Drehung $[\alpha]_D^{20}$: - 9,25° (abs.Methanol) zurück.

Bestimmung der basischen Dissoziationskonstanten der Äthylester des ß-Phenyl-ß-alanins und seiner N-Methylderivate: Die 3 racemischen Esterhydrochloride wurden in Reinstwasser gelöst und die p_H-Werte der frischen Lösungen unmittelbar hintereinander mit einer geeichten hochohmigen Glaselektrode (Metrohm p_H-Meter Typ E 196) bei 20° gemessen. Die Dissoziationskonstanten wurden aus den p_H-Werten berechnet nach

$$p_b = 14 - 2.p_H - \log c$$

Esterhydrochlorid	%-Gehalt der wässr. Lösung	Molarität	p_H-Wert	Dissoz. Konstant.
ß-Phenyl-ß-alanin-	1,1485	0,05	4,80	$2,1 \times 10^{-6}$
äthylesterhydrochl.	1,7228	0,075	4,70	$1,9 \times 10^{-6}$
(Mol-Gew. 229,70)	2,2970	0,10	4,64	$1,9 \times 10^{-6}$
N-Methyl-ß-phenyl-	1,2186	0,05	4,77	$1,7 \times 10^{-6}$
ß-alanin-äthylest.-	1,8279	0,075	4,61	$1,3 \times 10^{-6}$
hydrochl.(243,73)	2,4373	0,10	4,50	$1,0 \times 10^{-6}$
N-Dimethyl-ß-phenyl-	1,2888	0,05	4,48	$4,6 \times 10^{-7}$
ß-alanin-äthylester-	1,9332	0,075	4,35	$3,9 \times 10^{-7}$
hydrochl.(257,76)	2,5775	0,10	4,35	$5,1 \times 10^{-7}$

(Jeweils Mittelwerte aus 4 Messungen).

Rationelle Gewinnung der Taxine A und B aus Rohtaxin:
50 - 60 g Rohtaxin wurden in einem 5 ltr fassenden Scheidetrichter in 0,15 ltr Chloroform gelöst und mit 3,5 ltr 0,2 n-Salzsäure versetzt. Bei jedesmaligem Umschütteln wurde solange Kalilauge zugesetzt, bis der p_H - Wert 5,2 (Glaselektrode) erreicht war und die Gesamtwassermenge etwa 3,85 ltr betrug. Nach 15 minütigem kräftigem Schütteln wurde das Chloroform abgelassen. Die Wasserphase wurde mit 0,15 ltr Chloroform beim p_H - Wert 5,2 erneut geschüttelt. Die Chloroformphase wurde auf 0,15 ltr ergänzt und mit frischer Pufferlösung (3,85 ltr) ebenfalls beim p_H - Wert 5,2 geschüttelt. Die Drehung der mit dem Wasser wandernden Anteile steigt hierbei bis auf $[\alpha]_D^{20}$: + 119 - 120°, während die Drehung der im Chloroform bleibenden Alkaloide nie unter $[\alpha]_D^{20}$: + 14° sinkt. Zur Alkaloidgewinnung wurden die Wasserphasen schwach angesäuert, zweimal mit Äther ausgeschüttelt, die Basen mit geringem Überschuß Ammoniak gefällt und in Äther aufgenommen. Nach Trocknen und Abdestillieren des Äthers wurde der Rückstand durch Anlegen eines Vakuums im mäßig warmen Wasserbad vom Lösungsmittel befreit. Die Chloroformphase wurde im Vakuum eingedampft, mit schwach salzsaurem Wasser aufgenommen und zur Entfernung von Nichtbasen zweimal mit Äther ausgeschüttelt. Die Basen wurden dann wie oben isoliert.
Taxin A ließ sich durch multiplikative Verteilung niedrigdrehenden Taxins ($[\alpha]_D^{20}$: + 14°) zwischen gleichen Volumina 0,5 n-Salzsäure und Chloroform im Grubhofer-Apparat gewinnen. Nach dem 6. Verteilungsschritt konnte es aus der Säure gewonnen werden.

Azetylierung von Taxin B: 10 g Taxin B $[\alpha]_D^{20}$: + 109° blieben mit 20 ml abs. Pyridin und 20 ml frisch destillierten Essigsäureanhydrids 4 Tage bei Zimmertemperatur stehen. Nach Zugabe von 15 ml abs. Pyridin und weiterem 4 stündigem Stehen wurde der Ansatz auf zerstoßenes Eis gegossen. Die angesäuerte Lösung wurde 3 mal ausgeäthert, die Base nach Ammoniakzusatz in Äther aufgenommen = 9,05 g. Das Azetyltaxin B - Hydrochlorid wurde aus abs. ätherischer Lösung mit abs. ätherischer Salzsäure erhalten und

aus absolutem Äthanol umkristallisiert. Das Hydrochlorid des Taxins B ließ sich dagegen nur durch Umfällen aus abs. Alkohol mit abs. Äther reinigen.

Azetyltaxin B - Hydrochlorid $C_{39}H_{55}O_{11}N \cdot HCl$

	% C	% H	% O	% N	% Cl
berechnet:	62,42	7,52	23,46	1,87	4,73
gefunden :	62,34	7,60	23,48 (Diff.)	1,86	4,72 (als AgCl)

Taxin B - Nitrat: wurde durch Fällen einer abs. ätherischen Alkaloidlösung mit salpetersäurehaltigem abs. Äther als amorphes Pulver erhalten und mit abs. Äther säurefrei gewaschen. Im Vakuum bei Zimmertemperatur getrocknet löste sich das Salz in wenig abs. Äthanol leicht zu einer konzentrierten Lösung, aus der es in der Kälte in groben Kristallen ausfiel.

Die aktiven H - Atome im Taxin A wie im Taxin B wurden wegen des trägen Reaktionsverlaufs bei Verwendung von Anisol als Lösungsmittel bei 90°, in Pyridin bei 50° bestimmt, die Blindwerte unter gleichen Bedingungen festgelegt.

Verschiedene Abbauversuche mit Taxin B (saure und alkalische Hydrolyse, katalytische Oxydation) brachten keine definierten Stoffe. Der Stammkörper dieses Hauptalkaloids ist somit noch unbekannt.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s.

1) Adams und Marchel,Org.Syntheses Coll.Vol. 1, 358 (1932)

2) Berner,E.und Riiber,C.N.,Ber.deutsch.Chem.Ges.54,1954 (1921)

3) Brenner,M.und Kocher,V.,Helv.chim.A. 32 333 (1949)

4) Brenner,M.,Sailer,E.und Kocher,V.,Helv.chim.A. 31,1908 (1948)

5) Clarke,H.T.,Gillespie,H.B.und Weisshaus,S.C.,I.Chem.Soc. (London) 1931 2138

6) Clough,G.W.,I.Chem.Soc. (London) 1925 2808

7) Danuser,I.,Diss. E T H Zürich 1925 Naturw.Fakultät

8) Ehrlich,F.,Chem.Zbl. 1906,II,501 und 1908,I,1632

9) Fischer,E. und Lipschitz,W.,Ber.deutsch.Chem.Ges.48,360 (1915)

10) Fischer,E.,Scheibler,H.und Groh,R.,Ber.deutsch.Chem.Ges. 43,2020 (1910)

11) Graf,E.,Habilitationsschrift Univ.Würzburg 1956 Naturw.Fakultät

12) Kenyon,I.,Org.Syntheses Coll.Vol. 1, 418 (1932)

13) Leuckart,E. und Mitarb.,Ber.deutsch.Chem.Ges.18,2341 (1885)

14) Posner,Th.,Ber.deutsch.Chem.Ges., 38,2316 und 2322 (1905)

15) Rodionow,R.W. und Jaworskaja,I.W.,Chem.Zbl. 1954 1939

16) Schaller,H.,Diss. E T H Zürich 1928 Naturw.Fakultät

17) Warburg,O.,Ber.deutsch.Chem.Ges. 38 ,187, (1905)

18) Winterstein,E. und Guyer,A., Hoppe-Seyler's Z.physiol.Chem. 128,175 (1923)